

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1932-1933

N° 4

SUR QUELQUES RÉACTIONS
DE
CERTAINS DÉRIVÉS BARBITURIQUES

THÈSE

Pour l'obtention
du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le

1932

PAR

Joseph GUILLOU

PHARMACIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY { MM. BOUGAULT..... *Président.*
SOMMELET..... *Professeur.*
PICON..... *Agrégé.*

R. PICHON ET R. DURAND-AUZIAS

ÉDITEURS

20, rue Soufflot, PARIS (V^e)

1932

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1932-1933

N° 4

SUR QUELQUES RÉACTIONS
DE
CERTAINS DÉRIVÉS BARBITURIQUES

THÈSE

Pour l'obtention
du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le

1932

PAR

Joseph GUILLOU

PHARMACIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

JURY { MM. BOUGAULT..... *Président.*
SOMMELET..... *Professeur.*
PICON..... *Agrégé.*

R. PICHON ET R. DURAND-AUZIAS

ÉDITEURS

20, rue Soufflot, PARIS (V°)

1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

Administration

MM. P. GUÉRIN, Doyen, ✱, ☉ I.
P. LEBEAU, Assesseur, O. ✱, ☉ I.
P. DESPORT, Secrétaire, ✱, ☉ I.

Professeurs

MM. GUÉRIN, ✱, ☉ I. Botanique générale.
BÉHAL, Membre de l'Institut,
G. O. ✱, ☉ I. Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ☉ I. Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I. Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I. Pharmacie chimique.
BOUGAULT, ✱, ☉ I. Chimie analytique.
GORIS, ✱, ☉ I. Pharmacie galénique.
TASSILLY, ✱, ☉ I. Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I. Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I. Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I. Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, ✱, ☉ I. Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ☉ I. Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I. Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. DÉLÉPINE, O. ✱, ☉ I.
GUERBET, O. ✱, ☉ I.

Chargés de cours

MM. Marc HONNORAT, ✱, ☉ I. Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I. Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☉ I. Minéralogie..
PICON, ☉ I. Chimie minérale.
BACH, ☉ I. Microbiologie.

Agrégés en exercice

MM. DELABY, ✱, ☉ I.	MM. MASCRÉ, ☉ I.	MM. BEDEL, ☉ I.
PICON, ☉ I.	FLEURY, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	BACH, ☉ I.	

Chefs des travaux pratiques

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé des T. P. de
1^{re} année Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I., agrégés,
chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I. Micrographie.
LEROUX, ☉ I. Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I. Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et
MASCRÉ, ☉ I., agrégés chargés des . . . Travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☉ I.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUGAULT

PHARMACIEN DE L'HÔPITAL DE LA CHARITÉ
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Hommage respectueux
et témoignage de vive reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOMMELET

PHARMACIEN DE L'HÔPITAL COCHIN
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage de respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE

A MA MÈRE

SUR QUELQUES RÉACTIONS DE CERTAINS DÉRIVÉS BARBITURIQUES

INTRODUCTION

Les dérivés de l'acide barbiturique ont été introduits dans la thérapeutique, peu de temps après le travail de Fischer et de von Mering (1) concernant la condensation de l'urée avec l'éther malonique et la formation du noyau barbiturique lui-même. Depuis cette date, la liste des composés appartenant à cette série d'hypnotiques n'a pas cessé de s'accroître.

Ils ont pris une place importante dans notre thérapeutique et ils sont devenus l'objet de recherches, de la part des chimistes.

Dans une publication faite en 1922 (2), M. Fabre signale « l'intérêt que présentent, au point de vue pharmaceu-

(1) FISCHER et VON MERING. Sur une nouvelle classe d'hypnotiques. *Therapie der Gegenwart*, fasc. 3, 1903.

(2) FABRE. *Journal de pharmacie et chimie*, 1922, p. 241.

« tique et au point de vue toxicologique, les réactions permettant l'identification du véronal ».

M. Fabre indique ensuite les réactions qui ont été proposées pour cette caractérisation (réaction de Jorissen, de Tagliarini et de Van Italie) et il ajoute lui-même le résultat de ses travaux sur la combinaison des dérivés barbituriques avec le xanthidrol.

Mais dans cette dernière réaction, le précipité obtenu est en partie soluble au sein du liquide qui sert à sa formation et cette réaction ne se prête pas à un dosage du barbiturique.

M. Fleury étudie ensuite (1) la précipitation des acides dialcoyl-barbituriques, par le sulfate mercurique et par le bichlorure de mercure. Il note la façon différente de se comporter, vis-à-vis de ces deux réactifs, des acides barbituriques à radical allylé et des acides barbituriques à radical saturé. La précipitation par le sulfate mercurique est une réaction générale des acides dialcoyl-barbituriques, mais d'une sensibilité très variable. Quant à la précipitation par le bichlorure de mercure, elle est spécifique des dérivés allylés, mais le mécanisme de cette réaction n'a pas été étudié et la précipitation ne peut être considérée comme quantitative que pour les dérivés diallylés.

En somme, toutes ces réactions ne peuvent pas s'appliquer utilement à l'analyse quantitative des dérivés barbituriques et comme le signale M. Isnard (2) nous ne pouvons songer à faire une analyse quantitative des composés bar-

(1) FLEURY. *J. P. C.*, 1925, t. II, p. 465.

(2) ISNARD. *J. P. C.*, t. XXIX, p. 272.

bituriques, que pour chaque composé pris isolément. Ce dosage pouvant être effectué alors par un titrage alcalimétrique, en présence de phénol-phtaléine.

Mais dans cette même communication « Sur l'examen de pureté du dial », M. Isnard nous fait part d'un essai de détermination de l'indice d'iode, qu'il a fait sur la diallylmalonylurée.

En effet, l'existence de deux doubles liaisons dans la molécule du dial, lui a permis de faire un essai de dosage de cet acide barbiturique en établissant un rapport entre l'indice d'iode trouvé à partir du corps pur et l'indice d'iode théorique. Mais M. Isnard n'a pas cherché à isoler le corps qui prend naissance dans cette fixation de l'iode par le dial et il n'en a pas donné la composition.

Il nous a paru intéressant alors (1), de chercher comment réagissent, d'une façon plus générale, les composés barbituriques vis-à-vis de l'iode et vis-à-vis du brome.

Nous avons fait agir l'iode et le brome en présence de bicarbonate de potassium sur les différents composés barbituriques :

1° Sur l'*acide barbiturique* lui-même. En suivant l'ordre logique de la complication successive des chaînes latérales.

2° Nous sommes passé ensuite à l'étude des *dérivés à chaînes latérales acycliques* :

a) A carbones saturés depuis la chaîne la plus simple (méthyl) jusqu'à la chaîne assez longue (heptyl).

Pour cette première série de dérivés barbituriques, l'iode

(1) BOUGAULT et GUILLOU, *C. R.*, t. CXCIII, n° 12 (21 septembre 1931), p. 463.

et le brome, en milieu alcalin, réagissent probablement de la même façon, mais tandis qu'en faisant réagir le brome nous avons pu soustraire du champ de la réaction, des composés cristallisés bien définis, avec l'iode, les produits d'abord précipités n'ont pas pu être isolés.

b) En faisant réagir, d'une part, l'iode et, d'autre part, le brome, sur les solutions alcalines de dérivés portant une ou deux *chaînes latérales acycliques allylées*, nous avons obtenu à partir de l'acide allyl-isopropyl-barbiturique et de l'acide diallyl-barbiturique des corps iodés, parfaitement cristallisés, de propriétés en tous points comparables à celles des lactones iodées.

L'absorption de l'iode dans une réaction fournissant ainsi des corps cristallisés de composition connue, peut être déterminée quantitativement. Cette détermination peut donner lieu alors à un dosage du dérivé barbiturique.

Avec le brome, nous verrons que cette fixation est différente. Nous avons pu isoler de cette réaction un composé cristallisé dont la constitution nous a paru devoir être rapprochée de celle d'une lactone bromée.

3° Pour compléter cette étude, nous avons cherché la façon dont se comportent, vis-à-vis de l'iode et vis-à-vis du brome, les *dérivés barbituriques à chaînes latérales cycliques*, l'acide phényl-barbiturique et l'acide cyclohexyl-éthyl-barbiturique se comportent différemment vis-à-vis de ces deux réactifs.

Tandis qu'avec la phényl-malonylurée l'iode et le brome nous donnent des réactions en tous points semblables à celles que nous avons notées chez les dérivés barbituriques à chaînes latérales acycliques et à carbones saturés, l'acide

cyclohexyléthyl-barbiturique, qui possède une double liaison en position $\beta\gamma$ dans la chaîne fermée, nous fournit avec le brome et avec l'iode des composés fort intéressants et que nous pourrions rapprocher de ceux que nous ont fournis l'allylisopropyl et la diallyl-malonylurée.

Comme application de ces différentes réactions nous avons pu déterminer, comme nous l'avons déjà noté, pour les dérivés à chaînes latérales allylées, des modes de dosage par l'iode, très précis. D'où le plan suivant, de notre travail.

PLAN

CHAPITRE PREMIER

Les dérivés barbituriques à chaînes latérales acycliques, à carbones saturés :

Diéthylmalonylurée (véronal) ;

Ethyl-butylmalonylurée (sonéryl) ;

Heptylmalonylurée.

a) Action de l'iode en milieu alcalin ;

b) Action du brome en milieu alcalin.

CHAPITRE II

Les acides barbituriques à chaînes latérales acycliques, à carbones non saturés. Les doubles liaisons étant situées en position $\beta\gamma$ ou $\gamma\delta$:

Acide allylisopropylbarbiturique ;

Acide diallylbarbiturique.

- a) Action de l'iode en milieu alcalin ;
- b) Action du brome en milieu alcalin ;
- c) Applications.

CHAPITRE III

Les acides barbituriques à chaînes latérales cycliques :

1° Les chaînes latérales cycliques sont saturées ou benzéniques :

Acide phénylbarbiturique ;

Acide phényléthylbarbiturique (gardénal).

2° Les chaînes latérales cycliques, portent une double liaison en $\beta\gamma$ ou en $\gamma\delta$:

Acide cyclo-hexyl-éthyl-barbiturique (phanodorm).

CONCLUSIONS

Au moment d'aborder l'exposé de ce travail, c'est pour nous un devoir particulièrement agréable de présenter ici à M. le professeur Bougault, l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire. Il a orienté et guidé notre travail avec la plus grande bienveillance. Puisse-t-il agréer, en hommage, l'expression de notre respectueuse et infinie gratitude.

Nous remercions M. le professeur Sommelet qui a bien voulu siéger dans le jury de cette thèse. Nous sommes heureux de lui donner ici la preuve de notre respectueux attachement. Nous le prions de bien vouloir agréer l'expression de nos sentiments de vive reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée pendant nos années d'internat.

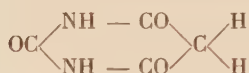
Nous prions M. le professeur Picon d'agréer l'expression de nos sentiments très respectueux et de nos remerciements empressés pour l'honneur qu'il nous fit d'accepter de faire partie de ce jury et pour l'intérêt si bienveillant qu'il nous a porté pendant notre année d'internat à l'Hôpital des Enfants Assistés.

A M. Cattelain, assistant au Cours de Chimie Analytique, qui nous a prodigué si aimablement ses conseils, nous adressons l'expression de notre reconnaissance sincère.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DE L'IODE ET ACTION DU BROME, EN MILIEU ALCALIN, SUR L'ACIDE BARBITURIQUE ET SUR LES DÉRIVÉS BARBITURIQUES A CHAINES LATÉRALES ACYCLIQUES, A CARBONES SATURÉS

Acide barbiturique



Nous avons obtenu l'acide barbiturique en suivant le mode de préparation indiqué par Michael (1) et dont la technique exacte nous est fournie par Vanino (2). Il suffit de traiter une solution alcoolique de sodomalonate d'éthyle par une solution alcoolique d'urée et de reprendre le sel sodique ainsi formé par de l'eau chaude puis d'aciduler par très peu d'acide chlorydrique fumant.

1° *Action de l'iode.* — L'acide barbiturique ainsi obtenu, nous en avons fait une solution aqueuse et potassique, en présence de bicarbonate de potassium :

Acide barbiturique	0 gr. 50
Bicarbonate de potassium	1 gr.
Eau.	Q. S. P. 50 cm ³

(1) *Prakt. Chem.* (2), t. XXXV, pp. 449-456.

(2) VANINO, *Préparation Chemie-Organischer Teil*, p. 230.

(3) *Liebig's Annalen*, t. CCIV, p. 129.

et nous avons fait agir sur cette solution un excès d'iode sous la forme d'une solution iodo-iodurée :

Iode	1 gr.
Iodure de potassium	2 gr.
Eau Q. S. P.	5 cm ³

En versant goutte à goutte cette solution iodurée, nous avons remarqué une décoloration, mais nous n'avons obtenu aucun précipité. En opérant de la même façon, mais avec une solution d'iode normale/10, en dosant l'iode après un contact de 24 heures, nous n'avons pas constaté d'absorption de l'iode employé.

2° *Action du brome.* — Sur une autre solution de l'acide barbiturique, préparée comme celle que nous venons de citer, nous avons fait réagir goutte à goutte une solution bromo-bromurée :

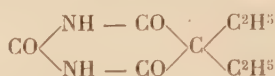
Brome	3 cm ³
Bromure de potassium	20 gr.
Eau Q. S. P.	120 cm ³

et nous avons constaté un dégagement gazeux très violent provenant en partie de la destruction du noyau barbiturique.

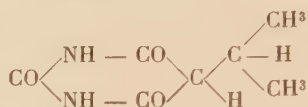
Dérivés barbituriques à chaînes latérales acycliques saturées.

Il nous paraissait intéressant de voir si l'addition d'une chaîne latérale acyclique saturée au noyau barbiturique n'allait pas apporter quelques modifications à la réaction que nous venons d'étudier.

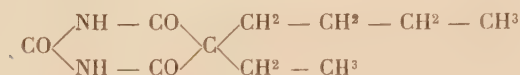
L'acide diéthyl-barbiturique (véronal) :



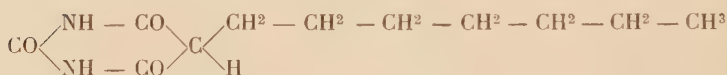
L'acide isopropyl barbiturique :



L'acide éthyl-butyl barbiturique (sonnéryl) :



L'acide heptyl barbiturique :



que nous avons obtenus en suivant la technique générale de préparation des dérivés barbituriques indiquée par Fourneau (1) et Tiffeneau (2) ont été traités de la même façon que l'acide barbiturique.

1° *Action de l'iode.* — Dès que nous avons mis en présence de nos solutions alcalines de dérivés barbituriques la solution iodo-iodurée, nous avons constaté la précipitation d'un corps cristallisé noirâtre. Nous avons recueilli ce précipité par décantation, nous l'avons lavé à l'eau distillée

(1) FOURNEAU. *Préparation des médicaments organiques*, p. 300.

(2) TIFFENEAU. *Bulletin de la Société Chimique*, 1923, t. XXXIII, p. 183 ; *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, mars 1924, p. 129.

et pour lui enlever l'excès de l'iode qui le colorait nous l'avons traité par une solution à 1 pour 100 grammes de sulfite de sodium. Notre précipité a disparu.

Nous avons cherché à déterminer quantitativement l'iode fixé sur les précipités que nous avons obtenus. Pour cela, nous avons fait, à partir de chacun des dérivés déjà cités, les solutions suivantes :

Dérivé barbiturique.		2 gr.
Bicarbonate de potassium.		5 gr.
Eau.	 Q. S. P.	50 cm ³

Nous avons prélevé dans des vases bouchant à l'émeri 10 cm³ de chacune de ces solutions, nous les avons additionnées de 20 cm³ d'une solution d'iode normale/10 et après un contact de 48 heures nous avons dosé l'iode en excès par une solution titrée d'hyposulfite de sodium (après avoir pris soin de dissocier par 10 cm³ de chloroforme le précipité noirâtre qui s'était formé). Nous avons trouvé, pour chaque dérivé, la quantité d'iode mise en contact. D'autre part, après décantation des solutions chloroformiques et après évaporation, ces solutions chloroformiques nous ont fourni des résidus que nous avons purifiés en les dissolvant dans de l'éther, en filtrant ces solutions et en faisant évaporer l'éther ; nous avons constaté, en prenant les points de fusion des corps ainsi obtenus, que nous étions revenus aux acides dont nous étions partis (acides diéthyl, isopropyl, heptyl, butyl, barbituriques).

Par conséquent, ces acides fixent l'iode en milieu alcalin mais d'une façon peu stable puisque les précipités d'abord obtenus sont dissociés immédiatement lorsqu'on veut les purifier en vue de leur isolement.

2° *Action du brome.* — Le brome, sous forme de solution bromurée, réagit lui aussi sur les solutions alcalines de ces dérivés barbituriques, mais ici nous obtenons des résultats plus intéressants.

En versant goutte à goutte une solution bromo-bromurée dans la solution alcaline de l'un de ces dérivés barbituriques à chaînes latérales acycliques saturées, nous constatons la décoloration rapide des premières gouttes de solution bromo-bromurée et la précipitation instantanée d'un corps cristallisé. Après avoir ajouté un excès de brome nous filtrons rapidement et nous lavons le précipité par très peu d'eau distillée, nous laissons sécher à l'air, sous un entonnoir. Chacun des quatre acides que nous avons étudiés nous a fourni un précipité de même aspect cristallin, jaunâtre. Ces corps fondent peu nettement au bloc Maquenne car ils se décomposent avant la fusion. L'odeur de ces précipités rappelle très nettement celle des hypobromites. Ils sont insolubles dans l'eau et sont très instables. Ils doivent être conservés dans des flacons bouchant à l'émeri dès qu'ils sont secs. Mis en suspension dans de l'eau légèrement acidulée par de l'acide acétique, ils libèrent du brome que l'on peut caractériser par addition d'une solution d'iodure de potassium.

Dès lors, nous nous sommes demandé si nous ne nous trouvions pas en présence de corps comparables aux chloramides. Les chloramides sont des générateurs d'acide hypochloreux et M. Bougault (1) a proposé de doser ces corps en déterminant la quantité d'acide hypochloreux

(1) BOUGAULT. *J. P. C.*, t. XVI, 1917, p. 214.

qu'ils libèrent : chaque molécule de sulfamide monochlorée se comportant comme une molécule d'acide hypochloreux.

Avec nos produits, nous pouvons écrire une réaction semblable à celle que nous venons de citer suivant l'équation :



Nous avons essayé de tels dosages sur les corps que nous avons obtenus. Nos résultats ont coïncidé avec ceux des dosages pondéraux que nous avons effectués. Ils nous ont montré la présence d'un atome de brome dans chaque molécule des corps analysés.

En effet, pour chaque composé bromé que nous avons décrit nous avons effectué le titrage de sa valeur en brome selon la technique suivante :

On pèse exactement dans un verre de montre taré 0 g. 200 du composé bromé, on le fait tomber sur un entonnoir à large douille situé sur un flacon d'Erlenmeyer de 250 cm³, on rince soigneusement le verre de montre et les parois de l'entonnoir avec 50 cm³ d'eau distillée, on ajoute 5 cm³ d'acide acétique et 5 cm³ de la solution d'iodure de potassium au 1/5, on ajoute ensuite 10 cm³ de chloroforme pour dissocier le composé bromé et en favoriser la libération du brome, on bouche soigneusement le flacon et après un contact de 30 minutes on dose l'iode libéré par une solution titrée d'hyposulfite de soude. Le dérivé bromé de l'acide diéthyl barbiturique (véronal) dosé selon cette méthode, après un séchage de 48 heures et après pulvérisation, nous a fourni une teneur en brome de : (30,57 o/o) (théorie : 30,041 o/o).

Le produit conservé pendant 6 jours dans un papier sulfurisé nous a fourni une teneur en brome de 29,89 o/o.

Voici les résultats des séries de dosages que nous avons effectués.

Après 24 heures	34,14 o/o de brome
Après 48 heures	30,57 o/o —
Après 6 jours.	29,89 o/o —
Au bout de 2 mois	29,25 o/o —

Par conséquent, le produit bien pulvérisé et bien séché doit être titré après 48 heures. Sa richesse en brome décroît ensuite assez rapidement, sa conservation à l'abri de l'humidité, dans un papier sulfurisé est cependant assez bonne.

Pour le dérivé bromé de l'acide isopropyl barbiturique, nous avons obtenu une teneur en brome de 30,78 o/o (théorie : 32,12 o/o).

Remarquons ici la conservation moins bonne de ce dérivé puisqu'après 48 heures de conservation, sa teneur en brome est inférieure à celle indiquée par le chiffre théorique. Un mois après sa préparation, ce dérivé bromé est complètement dissocié.

Le dérivé bromé de l'acide éthylbutyl barbiturique (sonéryl) nous indique une teneur en brome de 28,40 o/o (théorie : 27,45 o/o).

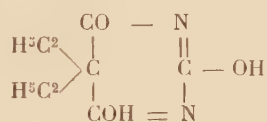
Quand au dérivé bromé de l'acide (heptyl) barbiturique l'analyse nous donne une valeur en brome de 24,60 o/o (théorie : 26,22 o/o).

Devant les résultats que nous fournissent ces différents titrages, nous avons donc été conduits à émettre, quant à la constitution de nos composés, la même hypothèse que

celle de M. Bougault, concernant la constitution des chloramides.

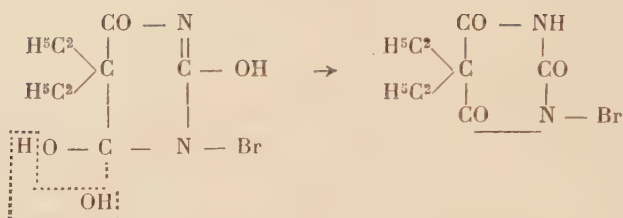
Puisque nos composés sont des générateurs d'acide hypobromeux et que le brome qu'ils libèrent peut être dosé par une détermination de l'iode mis en liberté en milieu acétique, en présence d'une solution d'iodure de potassium, nous en concluons que le brome se trouve fixé dans de telles molécules sur l'azote du dérivé barbiturique. Le brome qui réagit sur nos dérivés barbituriques en milieu alcalin se fixe probablement sous forme d'acide hypobromeux sur un des atomes d'azote du noyau barbiturique. Il se fait ensuite, l'élimination d'une molécule d'eau et le corps résultant de cette réaction est le composé cristallisé instable que nous avons recueilli et que nous avons étudié.

Il a paru un travail espagnol de Mlle Escolar (1), sur la structure du véronal. D'après ses recherches, Mlle Escolar conclut que les sels sodiques des dérivés barbituriques, tels que le véronal, doivent dériver d'une forme spéciale qui peut être représentée par le schéma suivant

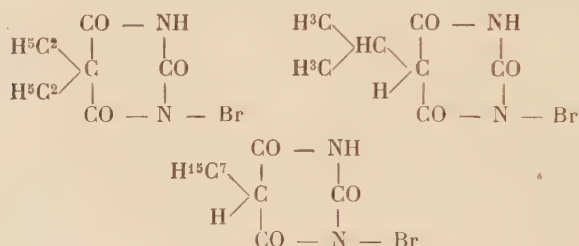


Nous pouvons alors supposer que l'acide hypobromeux se fixe en rompant l'une des doubles liaisons ainsi formées comme l'indiquent les schémas suivants

(1) ESCOLAR. *Bulletin de la Société de Chimie*, Sur la structure du véronal, octobre 1930, p. 1616.



Le brome se trouve finalement être substitué à un atome d'hydrogène fixé à l'azote du noyau barbiturique et les composés que nous venons d'étudier peuvent être représentés alors par les formes suivantes



En résumé, nous n'avons pas pu isoler de corps résultant de l'action de l'iode en milieu alcalin sur les dérivés barbituriques à chaînes latérales acycliques et saturées, mais en faisant agir le brome sur ces composés, nous avons obtenu des corps cristallisés, générateurs d'acide hypobromeux et pouvant être titrés par leur valeur en acide hypobromeux.

L'obtention de tels composés bromés, nous permet de conclure que dans la réaction du brome sur les dérivés barbituriques dont nous avons parlé, le brome se fixe sur un azote du noyau barbiturique, en remplacement d'un atome d'hydrogène.

CHAPITRE II

ACTION DE L'IODE ET ACTION DU BROME EN MILIEU ALCALIN
SUR LES DÉRIVÉS BARBITURIQUES
DONT UNE OU DEUX CHAINES LATÉRALES
SONT DES CHAINES ACYCLIQUES ET NON SATURÉES
ACIDES : ALLYLISOPROPYL BARBITURIQUE
DIALLYL BARBITURIQUE (DIAL)

1° *Action de l'iode. Réaction qualitative.* — Nous avons préparé à partir de ces deux dérivés allylés, en présence de bicarbonate de potassium, deux solutions aqueuses, puis nous avons fait réagir à froid sur chacune de ces deux solutions, placée dans un Erlenmeyer, un excès d'une solution iodo-iodurée (semblable à celle que nous avons déjà citée) nous avons observé presque immédiatement dans chaque Erlenmeyer, la formation d'un trouble, en même temps que la diminution de la coloration apportée par l'iode. Au bout de 24 heures, le précipité formé s'est rassemblé au fond du vase, il est mélangé à une boue brunâtre, due à un excès d'iode. La liqueur surnageante est limpide et contient un excès d'iode.

Réaction quantitative. — Une fois ce premier fait observé, nous avons cherché, avant d'isoler le précipité, à

déterminer la quantité d'iode qui est absorbée au cours de la réaction.

Nous avons fait les solutions suivantes :

1 ^o Acide allylisopropyl barbiturique . . .	0 gr. 500
Bicarbonate de potassium.	2 gr.
Eau Q. S. P.	50 cm ³
2 ^o Dial	0 gr. 500
Bicarbonate de potassium.	2 gr.
Eau Q. S. P.	50 cm ³

Dans deux flacons de 125 cm³ bouchant à l'émeri on verse 10 cm³ de chacune de ces deux solutions, on y ajoute 20 cm³ d'une solution d'iode N/10, après un contact de 24 heures à l'obscurité, on dose l'excès d'iode après avoir ajouté dans chaque Erlenmeyer 5 cm³ de chloroforme (pour dissocier la boue noirâtre qui s'est déposée sur les cristaux précipités), on ajoute aussi 2 cm³ d'acide acétique.

Les résultats obtenus dans ces deux dosages nous montrent qu'il y a eu pendant la réaction, une absorption d'une molécule d'iode par molécule de dérivé monoallylé et de deux molécules d'iode par molécule de dérivé diallylé.

Voici ces résultats :

1 ^o Allylisopropyl malonylurée	0 gr. 100
Iode N/10 absorbée.	9 cm ³ 70
Soit une absorption d'iode	1,231 0/0
Théorie.	1,209
2 ^o Dial	0 gr. 100
Iode N/10 absorbée.	17 cm ³ 80
Soit absorption d'iode.	2,260 0/0
Théorie.	2,490

Formation des lactones iodées. Préparation. — Nous sommes revenu alors à notre réaction qualitative précé-

dente et nous avons cherché à séparer le précipité formé d'avec cette boue iodée qui le masque.

Pour cela on décante le liquide surnageant, on lave avec un peu d'eau distillée le dépôt noirâtre, on le dissocie en le malaxant avec quelques gouttes d'alcool à 95°. On le décolore en versant goutte à goutte une solution diluée de sulfite neutre de sodium à 10 o/o. Lorsque tout l'excès d'iode a disparu, il reste au fond du vase un précipité jaunâtre que surnage une liqueur incolore. On décante, on lave le précipité par très peu d'eau distillée et on filtre en faisant le vide, pour que la filtration soit plus rapide. Cette poudre jaunâtre qui reste sur le filtre est insoluble dans presque tous les dissolvants. Elle se dissout cependant dans l'alcool à 95° bouillant, d'où elle recristallise par refroidissement. Nous avons purifié notre précipité en nous servant de cette propriété. On fait deux premières cristallisations dans de l'alcool à 95° et on termine par une cristallisation dans l'alcool absolu (1 gr. dans 30 cm³ d'alcool absolu).

Propriétés. — En partant des acides allylisopropyl barbiturique et diallyl barbiturique, nous obtenons par cette même méthode des corps parfaitement cristallisés, incolores.

Les cristaux obtenus à partir de l'acide diallyl barbiturique sont beaucoup plus petits, ils forment une sorte de sable très très fin.

Les deux produits sont peu solubles dans l'éther le chloroforme et l'alcool. Ils sont insolubles dans l'eau même à la température de l'ébullition. Ils sont stables à l'air mais se décomposent facilement au contact de l'eau. Leur point

de fusion au bloc Maquenne n'est pas net car ces corps se décomposent avant la fusion, en laissant échapper leur iode.

La formation de ces composés, leur extraction et l'étude de leurs propriétés les rapprochent des lactones iodées étudiées par M. Bougault (1)

M. Bougault a étudié l'action de l'acide hypoiodeux naissant sur les acides non saturés, en général, et voici ce qu'il nous dit à ce sujet :

« Etant donné, d'une part, l'insolubilité des lactones
« iodées dans l'eau et dans les solutions aqueuses de carbo-
« nates alcalins, d'autre part, la formation admise d'acide
« hypoiodeux par l'action de l'iode en milieu alcalin en
« présence de l'eau, j'ai pensé qu'il suffirait de faire agir
« l'iode sur les solutions aqueuses du sel de sodium d'un
« acide éthylénique $\beta\gamma$ ou $\gamma\delta$ pour réaliser la formation de
« la lactone iodée ».

En faisant agir l'iode sur une solution potassique des dérivés allylés de l'acide barbiturique, nous reproduisons exactement la préparation des lactones iodées comme l'indique M. Bougault et ainsi se trouve être expliqué le mécanisme de la réaction que propose M. Isnard pour la détermination de l'indice d'iode du composé diallylé.

Comme le signale M. Bougault, nous avons essayé de préparer nos dérivés iodés en partant de solutions aqueuses d'acides barbituriques en présence de carbonate de potassium.

Nous avons constaté comme lui, dans une telle réaction

(1) BOUGAULT, *C. R.*, t. CXXXIX, 1904, p. 866. *Annales de physique et chimie*, série 8, t. XIV, 1908.

un rendement moindre, dans la formation de notre précipité et une absorption moins grande d'iode.

Voici les résultats des analyses que nous avons faites comparativement, en suivant la technique que nous avons employée précédemment (1).

Dérivés monoallylés 0 gr. 100 iode absorbée N/10

En présence de CO^3KH 9 cm³ 70

En présence de CO^3K^2 8 cm³ 20

Ce qui nous donne une absorption d'iode 0/0

En présence de CO^3KH 1 gr. 231 0/0

En présence de CO^3K^2 1 gr. 08 0/0

Théorie. 1 gr. 209 0/0

D'autre part, nous avons effectué l'analyse des deux corps iodés préparés à partir des acides allylisopropyl barbiturique et diallyl barbiturique, voici les résultats qui nous permettent de donner aux composés obtenus les formules suivantes :

Pour l'allylisopropyl malonylurée . . $\text{C}^{10}\text{H}^{13}\text{N}^2\text{O}^3\text{I}$

Pour la diallyl malonylurée $\text{C}^{10}\text{H}^{10}\text{N}^2\text{O}^3\text{I}^2$

I. — Résultat des analyses

	<i>Allylisopropyl malonylurée (dérivé iodé)</i>	<i>Diallyl malonylurée (dérivé iodé)</i>
Prise d'essai. . .	0 gr. 2410	0 gr. 3670
Poids de H^2O (après combustion) . .	0 gr. 0820	1 gr. 6540
Poids de CO^2 . .	0 gr. 3060	0 gr. 3300
Carbone 0/0. . .	34 gr. 620	24 gr. 520
	(théorie 35 gr. 71)	(théorie 26 gr. 02)
Hydrogène . . .	3 gr. 780	2 gr. 660
	(théorie 3 gr. 850)	(théorie 2 gr. 170)

(1) Présent travail, pp. 16-17.

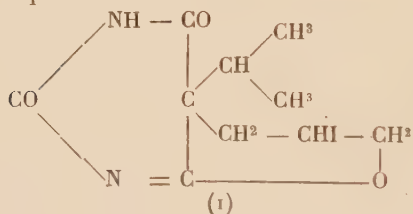
II. — Dosage de l'azote

	<i>Allylisopropyl malonylurée</i>	<i>Diallyl malonylurée</i>
Prise d'essai.	0 gr. 2470	0 gr. 2460
Azote o/o	7 gr. 970	6 gr. 260
	(théorie 8 gr. 330)	(théorie 6 gr. 080)

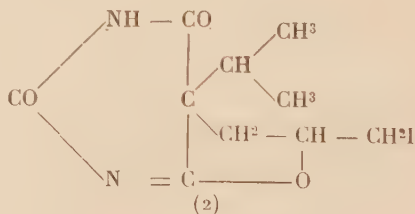
Par conséquent, les corps que nous avons obtenus en faisant réagir l'iode en milieu alcalin sur les acides allylisopropyl et diallyl barbituriques, rappellent par leur mode de préparation, par la fixation dans cette préparation d'une molécule d'acide hypoiodéux, dans le premier cas et de deux molécules d'acide hypoiodéux dans le deuxième cas, par l'ensemble de leurs propriétés, et par les résultats des analyses de leurs éléments, les lactones iodées que M. Bougault a découvertes.

Devant ces analogies nous avons été amené à attribuer à ces composés les formules suivantes : qui les rapprochent des lactoses iodées.

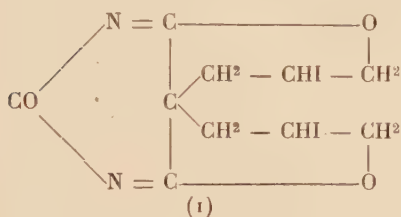
a) Pour le dérivé iodé de l'acide allylisopropyl barbiturique :



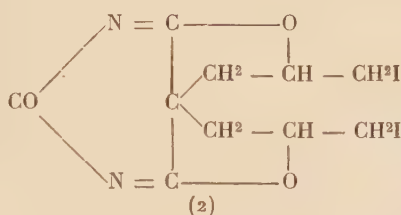
ou :



b) Pour le dérivé iodé de l'acide diallyl barbiturique :



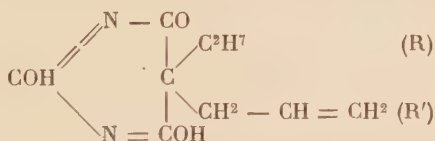
ou :



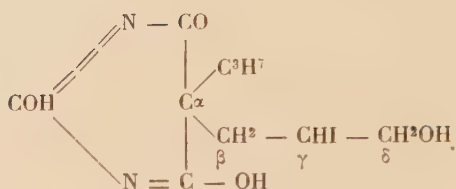
Nous allons montrer que ces deux schémas répondent bien à la constitution des deux corps que nous avons isolés et à l'ensemble de leurs propriétés :

1° Ces deux schémas nous permettent de saisir le mécanisme de la réaction :

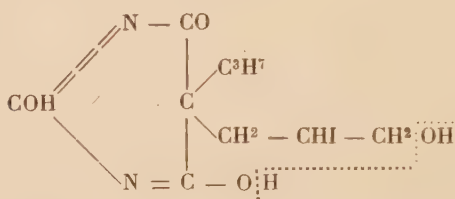
Nous avons déjà cité le travail de Mlle Escolar qui conclut que les sels des composés barbituriques dérivent de la mule :



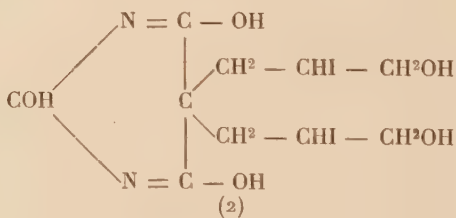
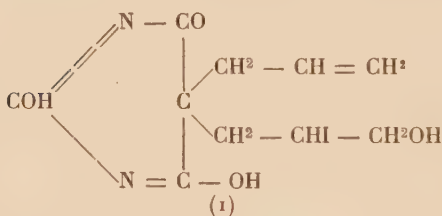
Dans le cas de l'allylisopropyl malonylurée; cette tautomérisation de la forme primitive, crée une sorte d'acide éthylénique en $\gamma\delta$. L'acide hypoiodéux se fixe sur cette double liaison en donnant le composé suivant :



il s'ensuit une élimination d'eau et une formation de lactone iodée insoluble, qui précipite :



Pour l'acide diallyl barbiturique, le mécanisme précédent se répète une deuxième fois suivant le même processus, pour donner finalement un composé iodé :



Il nous a même été possible d'effectuer un dosage de l'iode dans ces lactones iodées en traitant par une solution d'azotate d'argent N/10, la solution filtrée d'iodure de zinc qui résulte de la réaction précédente. Voici comment on opère :

Lactone iodée.	0 gr. 50
Zinc en poudre	1 gr.
Acide acétique	10 cm ³

On chauffe au bain-marie pendant un quart d'heure. On laisse refroidir. Tout le zinc n'est pas dissout. On ajoute 20 cm³ d'eau et on filtre. On lave plusieurs fois le ballon et l'entonnoir avec 5 cm³ d'eau distillée à chaque fois. Finalement on complète le volume du liquide à 100 cm³. On prélève 50 cm³ de ce filtrat (solution d'halogène correspondant à 0 gr. 250 de lactone), dans un Erlenmeyer de 250 cm³.

On ajoute :

Azotate d'argent N/10	20 cm ³
Acide azotique pur	10 cm ³
Alun de fer en solution.	5 cm ³
Eau.	50 cm ³

On dose l'excès d'azotate d'argent par une solution titrée de sulfocyanate. Voici nos résultats pour les dérivés iodés :

a) de l'allylisopropylmalonylurée

AzO ³ Ag N/10 absorbé	7 cm ³ 48
--	----------------------

Ce qui correspond à une teneur en iode 0/0 :

$$0,0127 \times 7,480 \times 4 \times 100 = 37,990 \text{ 0/0}$$

Théorie	37,790 0/0
-------------------	------------

b) de la diallylmalonylurée

AzO³Ag absorbé 10 cm³ 88

Ce qui correspond à une teneur en iode o/o :

$0,0127 \times 10,88 \times 100 \times 4 = 55,270 \text{ o/o}$
Théorie 55,210 o/o

Applications. — L'étude de l'action de l'iode en milieu alcalin sur les dérivés monoallylés et diallylés de l'acide barbiturique et la formation de lactones iodées, nous permettent :

a) De doser d'une façon précise ces dérivés mono ou diallylés, pris isolément, par un simple dosage iodométrique, comme nous l'avons indiqué. On établit ainsi une sorte d'indice d'iode, puisqu'on détermine la quantité d'acide hypoiodéux fixé sur la ou sur les doubles liaisons de ces dérivés.

Ce dosage au lieu de s'effectuer par iodométrie peut être obtenu par précipitation des dérivés iodés monoallylés ou diallylés, que l'on pèse.

b) Cette deuxième forme de dosage sera surtout utilisée en vue d'une séparation possible des dérivés barbituriques allylés ou diallylés d'avec un dérivé barbiturique à chaînes latérales saturées. Nous avons vu dans le chapitre précédent que ces derniers composés donnent avec l'iode en milieu alcalin, des composés peu stables que l'on peut facilement isoler des lactones iodées avec lesquelles ils précipitent d'abord.

Nous en avons fait une application au « somnifène » Roche. Ce composé utilisé dans la thérapeutique est une solution alcaline de dérivés diéthyl et diallyl barbituri-

ques, contenant 10 o/o de chacun de ces dérivés. On peut très bien doser les dérivés barbituriques isolément dans une telle solution. Il suffit de prendre 10 cm³ de cette solution, de l'aciduler légèrement par très peu d'acide acétique et de la diluer à 50 cm³. La totalité des composés barbituriques précipite, on recueille le précipité, on le lave et on le pèse après l'avoir desséché. On opère ensuite comme nous l'avons déjà indiqué, en faisant avec 0 gr. 50 du produit, 2 gr. de bicarbonate de potassium et 50 cm³ d'eau, une solution bicarbonatée. On y verse, à froid, 50 cm³ d'une solution d'iode N/10. Après un contact de 24 heures on dose (en présence de chloroforme et d'acide acétique) la quantité d'iode qui n'a pas été absorbée. Par différence, on a la quantité d'iode fixée sur les doubles liaisons de l'acide diallyl barbiturique, on en déduit la quantité de dérivé diallylé. Par différence avec la quantité totale de l'acide barbiturique contenu dans la prise d'essai, on a le poids du dérivé saturé (acide diéthyl barbiturique).

c) Nous avons essayé de séparer un dérivé allylé d'avec le dérivé diallylé en utilisant la différence de solubilité des lactones iodées de ces deux composés. Nous avons préparé l'acide allyl barbiturique par condensation de l'allyl malonate d'éthyle avec l'urée. Dans cette préparation on obtient un mélange des dérivés monoallylés et diallylés. Nous avons fait les lactones iodées de ces deux acides. La lactone iodée du dérivé monoallylé est la plus soluble. Quand on purifie le mélange de ces deux lactones en les faisant dissoudre dans de l'alcool à 95 o/o bouillant, la lactone iodée du dérivé diallylé cristallise la première. Par ce procédé on peut isoler une partie seulement de la lactone

iodée de l'acide diallyl barbiturique. Par évaporation du reste de la solution alcoolique on obtient la lactone du dérivé monoallylé mélangée à un peu de la lactone iodée du dérivé diallylé.

En résumé, les applications de cette étude de l'action de l'iode en milieu alcalin sur les dérivés barbituriques possédant une ou deux doubles liaisons en $\beta\gamma$ ou en $\gamma\delta$ par rapport à la fonction acide du noyau barbiturique, sont de trois sortes :

1° Elles nous permettent le titrage d'un dérivé barbiturique monoallylé ou diallylé ; pris isolément, par l'iodométrie ;

2° Le dosage d'un dérivé barbiturique monoallylé ou diallylé en présence d'un dérivé barbiturique à chaînes latérales saturées ;

3° Une séparation qualitative mais non quantitative d'un dérivé monoallylé d'avec un dérivé diallylé, par cristallisation fractionnée de la solution alcoolique de leurs lactones iodées.

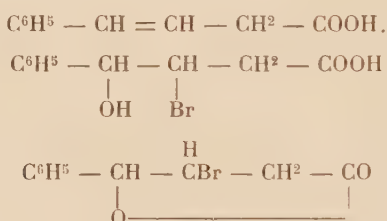
II. — Action du brome.

a) *Action du brome sur les acides éthyléniques ne possédant pas le noyau barbiturique. Lactone bromée de l'acide phényl-isocrotonique.* — Nous nous sommes demandé si avec le brome et les dérivés barbituriques monoallylés et diallylés en solutions bicarbonatées, nous ne devons pas obtenir des résultats analogues à ceux que

nous a fournis l'action de l'iode. Mais nous avons d'abord commencé par étudier l'action du brome en milieu alcalin, sur les acides éthyléniques ne possédant pas le noyau barbiturique.

Il nous a suffi de répéter avec le brome les réactions que M. Bougault (1) a étudiées avec l'iode et les acides hydropipérique et phénylisocrotonique. Nous avons obtenu des lactones bromées, en tous points comparables aux lactones iodées étudiées par cet auteur.

L'acide phénylisocrotonique nous a fourni une lactone bromée parfaitement cristallisée en cristaux blancs ; en forme de paillettes (P. F. : 72°) nous y avons dosé le brome en régénérant à partir de cette lactone bromée, l'acide phénylisocrotonique, en présence de zinc et d'acide acétique.



Le brome contenu dans la solution de bromure de zinc ainsi formée, est dosé par une solution d'azotate d'argent N/10. Voici les détails de cette analyse :

Lactone bromée de l'acide phénylisocrotonique .	o gr. 250
Poudre de zinc	o gr. 500
Acide acétique cristallisable.	o gr. 500

(1) *Loc. cit.*

On agite et on chauffe au bain-marie bouillant pendant 20 minutes. On laisse refroidir et on dilue avec 5 cm³ d'eau distillée. On filtre. On lave plusieurs fois le ballon et le filtre, avec 5 cm³ d'eau distillée et on complète le volume du liquide filtré, à 100 cm³.

On prélève 50 cm³ de ce filtrat (solution de bromure de zinc, correspondant à 0 gr. 250 de la lactone bromée) dans un Erlenmeyer. On y ajoute :

Azotate d'argent N/10	20 cm ³
Acide azotique	10 cm ³
Alun de fer en solution	5 cm ³
Eau	50 cm ³

On dose l'excès d'azotate d'argent par une solution titrée de sulfocyanate de potassium.

Nous avons trouvé les résultats suivants :

Solution N/10 d'azotate d'argent employée	10 cm ³ 5
Soit une teneur en brome 0/0	33 gr. 600
Théorie.	33 gr. 180

b) *Action du brome sur les acides barbituriques à chaînes latérales acycliques non saturées.* — Les acides allylisopropyl barbiturique et diallyl barbiturique se sont comportés différemment vis-à-vis de l'acide hypobromeux.

Nous avons fait à partir de ces deux acides deux solutions alcalines en présence de bicarbonate de potassium et nous avons versé goutte à goutte dans chacune de ces deux solutions et jusqu'à léger excès, une solution bromo-bromurée. Nous avons constaté une décoloration rapide des premières gouttes de brome, en même temps que la formation d'un précipité abondant. Le dégagement gazeux ne tarde pas à faire monter ce précipité à la surface du liquide.

On recueille finalement, après filtration, une masse spongieuse. On la lave avec quelques centimètres cubes d'eau distillée et on la laisse sécher sur du papier sans colle sous un entonnoir renversé. Au bout de 24 heures ce précipité spongieux est sec et peut être pulvérisé. On obtient finalement une poudre jaunâtre présentant une forte odeur de brome.

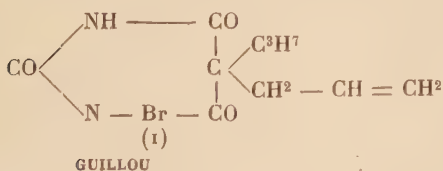
Cette poudre possède toutes les apparences des composés bromés à l'azote, que nous avons obtenus à partir des dérivés barbituriques à chaînes latérales saturées.

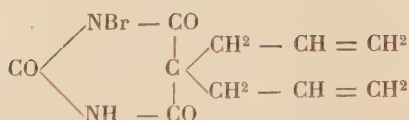
Mis en suspension dans de l'eau distillée additionnée d'acide acétique, le composé obtenu libère son brome, lequel peut à son tour mettre en liberté l'iode d'une solution d'iodure de potassium à 1/5°. Mais tandis qu'avec les dérivés bromés que nous avons déjà obtenus et qui possèdent la totalité de leur brome fixée à l'azote du noyau barbiturique, tout le brome peut être dosé par la méthode que nous venons d'indiquer, dans le cas présent un tel dosage ne nous fournit pas de résultats satisfaisants. Le dérivé bromé obtenu à partir de l'allylisopropyl malonylurée nous donne par ce procédé une teneur en brome de 18,18 o/o alors que d'après cette hypothèse la théorie nous donne une teneur de 27,69 o/o.

Devant un tel fait, nous nous sommes demandé si le précipité que nous avons vu se former et se rassembler ensuite en une masse spongieuse, en versant un excès de brome dans les solutions bicarbonatées des composés mono- et diallylés de l'acide barbiturique, ne pouvait pas être un mélange de dérivé bromé à l'azote du noyau barbiturique et de dérivé bromé sur les chaînes latérales.

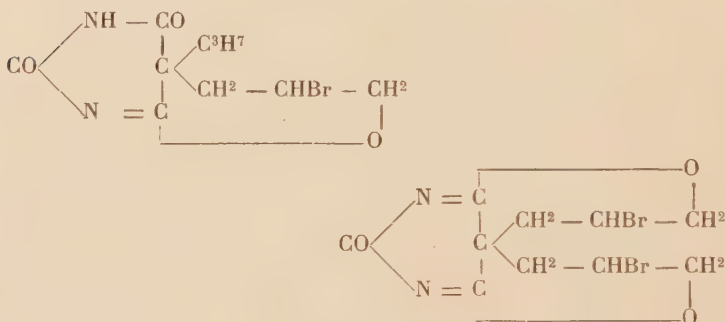
Nos expériences ont confirmé cette hypothèse. Nous avons trituré notre premier précipité avec quelques gouttes d'alcool à 95° dans un petit mortier en verre. Nous l'avons débarrassé de son brome libre, par addition goutte à goutte d'une solution de sulfite de sodium. On ajoute un peu de carbonate de sodium à la solution de sulfite pour dissoudre les acides barbituriques mis en liberté. On filtre, et il reste sur le filtre une poudre blanchâtre, soluble dans l'alcool à 95° bouillant; cette solution recristallise par refroidissement.

Les cristaux obtenus, à partir du dérivé bromé de l'allyl-isopropyl malonylurée et du dérivé bromé de la diallyl malonylurée, ne présentent plus l'odeur du brome, ils présentent tous les caractères des lactones iodées que nous avons étudiées mais où l'iode serait remplacé par un atome de brome. Ils sont semblables à la lactone bromée que nous avons obtenue à partir de l'acide phénylisocrotonique. Par conséquent cette action du brome sur les solutions alcalines des dérivés mono- et diallylés de l'acide barbiturique (là où les doubles liaisons se trouvent en position $\beta\gamma$ ou $\gamma\delta$ par rapport à la fonction acide du noyau barbiturique); est plus complexe que nous l'avions d'abord supposée. Nous avons pu *isoler* de cette réaction un précipité dans lequel nous avons montré la présence de deux dérivés : l'un où le brome est fixé à l'azote du noyau barbiturique en remplacement d'un atome d'hydrogène





l'autre, dans lequel le brome est fixé sur les doubles liaisons des chaînes latérales en donnant des lactones bromées que nous pouvons représenter par les schémas suivants :



Le dérivé dont le brome est fixé à l'azote est très instable et se détruit lorsqu'on traite le mélange pour en extraire la lactone bromée.

CHAPITRE III

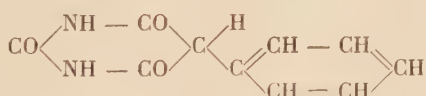
ACTION DE L'IODE ET ACTION DU BROME EN MILIEU ALCALIN SUR LES DÉRIVÉS DE L'ACIDE BARBITURIQUE DONT LES CHAINES LATÉRALES SONT DES CHAINES CYCLIQUES

Nous avons montré la façon différente de se comporter vis-à-vis de l'iode et vis-à-vis du brome, des dérivés barbituriques dont les chaînes latérales sont des carbures acycliques selon que ces carbures sont saturés ou éthyléniques.

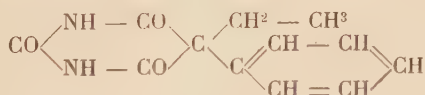
Il nous reste maintenant, à étudier les modifications qu'apporte dans cette réaction, la fixation au noyau barbiturique, d'une chaîne latérale cyclique.

Notre étude a porté sur trois acides barbituriques.

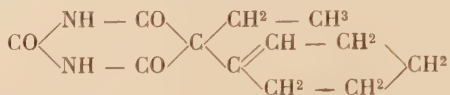
L'acide phényl barbiturique (gardénal)



L'acide phényléthyl barbiturique



L'acide cyclohexényléthyl barbiturique



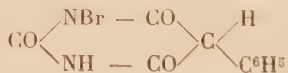
I. *Dérivés barbituriques à chaînes latérales cycliques non saturées, mais possédant plusieurs doubles liaisons.*

— Les deux premiers acides : l'acide phényl barbiturique et l'acide phényléthyl barbiturique, nous ont fourni avec l'iode et avec le brome, des réactions en tous points parallèles à celles que nous avons obtenues, dans les mêmes conditions avec les dérivés barbituriques à chaînes latérales acycliques et saturées.

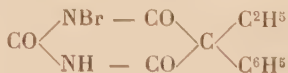
Avec l'iode, les solutions de ces deux acides, en présence de bicarbonate de potassium nous ont donné deux précipités peu stables, qui régénèrent les deux acides barbituriques lorsqu'on les traite par l'eau distillée et le sulfite de sodium.

Avec le brome, sous forme de solution bromo-bromurée les solutions de ces deux acides, en présence de bicarbonate de potassium, nous ont fourni deux précipités cristallins qui présentent toutes les réactions des corps bromés à l'azote du noyau barbiturique, que nous avons étudiés précédemment.

Le dérivé bromé de l'acide phényl barbiturique



Le dérivé bromé de l'acide phényléthyl barbiturique



libèrent tout leur brome lorsqu'on les met en contact avec de l'eau légèrement acidulée. Nous avons titré, selon la technique que nous avons déjà indiquée, cette richesse en brome pour chacun de ces deux nouveaux générateurs d'acide hypobromeux.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

Dérivés bromés des acides

	phényl barbiturique	phényléthyl barbiturique
Prise d'essai.	0 gr. 200	0 gr. 200
Solution d'hyposulfite N/10 .	13 cm ³ 60	12 cm ³ 23
Soit une teneur en brome de .	27 gr. 20 o/o	26 gr. 40 o/o
Théorie	28 gr. 26	25 gr. 72

Ces deux dérivés bromés, comme tous ceux que nous avons déjà obtenus ; se décomposent facilement si on les dessèche dans le vide. Tout de suite après leur précipitation, il faut les soustraire du milieu précipitant et les laisser sécher sous un entonnoir renversé. De même, ils se conservent mal en vases bouchés à l'émeri. Leur conservation se fait mieux dans un papier sulfurisé.

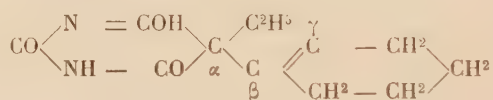
Nous avons remarqué que le dérivé bromé de l'acide phényl barbiturique se conserve moins longtemps que le dérivé de l'acide phényléthyl barbiturique. Il libère assez facilement une partie de son brome (c'est ce que met en évidence le résultat de l'analyse quantitative que nous venons d'indiquer plus haut : le chiffre trouvé pour cette valeur en brome est légèrement inférieur à celui qu'indique la théorie). Finalement, ce composé bromé de mauvaise conservation se liquéfie.

Le dérivé bromé de l'acide phényléthyl barbiturique

placé dans un papier sulfurisé conserve très longtemps son titre en brome. Nous avons trouvé une même teneur en brome, pour ce composé, dans deux analyses effectuées à 26 jours d'intervalle.

Ces deux observations nous permettent de noter l'influence du nombre des chaînes latérales dans les réactions des dérivés de l'acide barbiturique : les composés qui possèdent deux chaînes latérales, donnent avec le brome des corps plus stables.

II. *Acides barbituriques à chaînes latérales cycliques ne possédant qu'une double liaison située en β , γ .* — L'acide cyclohexényléthyl barbiturique est un acide un peu particulier, si nous regardons le schéma de sa constitution du point de vue qui nous intéresse :



ce schéma nous indique la présence d'une double liaison dans la chaîne latérale cyclique. Double liaison qui se trouve placée en position $\beta\gamma$ par rapport à la fonction acide du noyau barbiturique.

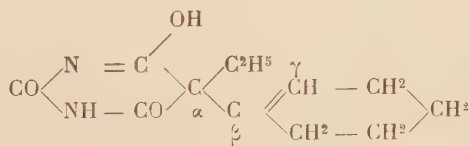
Nous avons isolé l'acide cyclohexényl éthyl barbiturique, de la spécialité présenté par la « maison Bayer » sous le nom de « phanodorm », par une simple extraction à l'éther. Après avoir vérifié le point de fusion du corps ainsi obtenu, nous l'avons mis en solution dans l'eau, en présence de bicarbonate de potassium.

Sur deux prises d'essai contenant chacune 1 gr. de l'acide en question, nous avons fait agir sur l'une, un excès d'une

solution iodo-iodurée et sur l'autre, un excès d'une solution bromurée. Ces deux réactions se sont passées de la même façon que celles que nous avons étudiées précédemment avec les acides à chaînes latérales acycliques et non saturées. Nous avons ainsi isolé du champ de ces deux réactions, deux précipités cristallins que nous avons purifiés par cristallisation dans l'alcool à 95° bouillant et que nous avons pu identifier.

Ils présentent les mêmes caractères que les lactones iodées et bromées que nous avons déjà étudiées. Ce sont des corps parfaitement cristallisés, dont les points de fusion pris au bloc Maquenne sont peu nets par suite de leur décomposition par la chaleur.

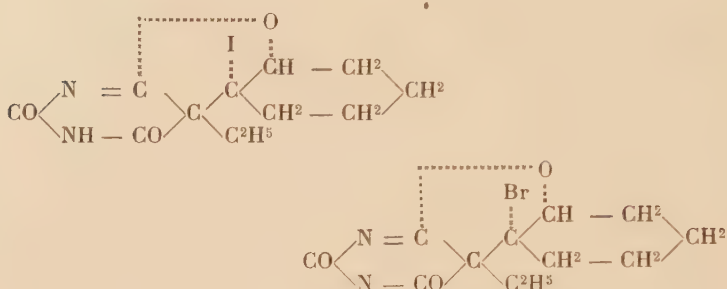
Traités par le zinc et l'acide acétique, ces deux composés libèrent l'acide cyclohexényléthyl barbiturique. Cette réaction permet également le dosage de l'iode ou du brome fixé sur ces dérivés. La formation de ces lactones iodées ou bromées, à partir de l'acide cyclohexényléthyl barbiturique peut s'expliquer si nous admettons la représentation d'un tel acide par le schéma proposé :



Nous supposons que l'hydrogène acide de la malonylurée s'est porté sur le CO voisin de façon à créer une sorte d'acide éthylénique en position $\beta\gamma$.

La fixation de l'iode ou du brome sous la forme d'acide hypoiodéux ou hypobromeux se fait sur cette double

liaison et il s'ensuit une déshydratation avec formation d'une lactone.



Le dosage du brome dans la lactone bromée de l'acide cyclohexényléthyl barbiturique par la méthode de combustion en présence de chaux nous a donné les résultats suivants :

Substance : prise d'essai	0 gr. 212
BrAg	0 gr. 124
Soit une teneur en brome o/o	24 gr. 85
Théorie	25 gr. 39

Par conséquent, lorsque la chaîne latérale d'un dérivé barbiturique est fermée, sa solution aqueuse en présence de bicarbonate de potassium absorbe l'iode ou le brome.

Il se forme un précipité de lactone iodée ou bromée si la chaîne latérale cyclique porte une double liaison en $\beta\gamma$ ou en $\gamma\delta$ (par rapport à la fonction acide du noyau barbiturique).

Dans le cas contraire, avec le brome seulement, on peut isoler du champ de la réaction des précipités bien cristallisés, générateurs d'acide hypo-bromeux, dans lesquels un atome de brome est fixé à l'azote du noyau barbiturique.

CONCLUSIONS

Si nous envisageons l'ensemble des recherches que nous venons d'exposer, il s'en dégage les conclusions suivantes :

La forme de la chaîne ou des chaînes latérales fixées au noyau barbiturique joue un rôle capital dans le mode de réaction de ces composés vis-à-vis de l'iode et vis-à-vis du brome en milieu alcalin.

1° L'iode et le brome se fixent sur l'azote du noyau barbiturique en remplacement d'un atome d'hydrogène, lorsqu'on les fait réagir sous forme d'acides hypoiodés ou hypobromés naissants, sur les dérivés barbituriques porteurs de chaînes latérales acycliques saturées ou de chaînes latérales cycliques complètement saturées ou à noyau benzénique.

Les composés iodés qui résultent de cette réaction n'ont pas pu être isolés, ils se décomposent tout de suite. Quant aux composés bromés ils sont parfaitement cristallisés, leur titre en brome peut être évalué d'une façon précise, ces composés peuvent être considérés comme étant des générateurs d'acide hypobromés.

Remarquons que les corps bromés de ces dérivés barbituriques sont plus stables s'il y a fixation de deux chaînes latérales au noyau barbiturique.

2° L'introduction d'une double liaison dans une ou dans deux chaînes latérales, en position $\beta\gamma$ ou en $\gamma\delta$ par rapport au CO du noyau barbiturique (que la chaîne latérale soit de forme cyclique ou acyclique) modifie complètement le mode de fixation de l'iode et du brome.

a) L'acide hypoiodeux naissant se fixe sur cette double liaison (ou ces deux doubles liaisons si le composé est diallylé), il y a ensuite déshydratation et formation d'une lactone iodée ;

b) Avec l'acide hypobromeux la réaction est plus complexe. Nous avons pu montrer qu'une partie du brome se fixe à l'azote du noyau barbiturique tandis qu'une autre partie se fixe sous forme d'acide hypobromeux sur la chaîne latérale après rupture de la liaison éthylénique.

Le brome fixé à l'azote ne l'est que d'une façon instable. On ne peut finalement isoler du champ de la réaction qu'une lactone bromée résultant de la déshydratation du composé formé par fixation de l'acide hypobromeux sur la liaison éthylénique.

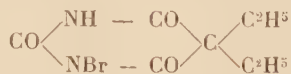
3° Comme application de ces recherches, nous avons pu établir :

a) Pour les dérivés barbituriques à chaînes latérales monoallylées ou diallylées une sorte d'indice d'iode ;

b) Nous avons pu opérer le dosage de ces composés lorsqu'ils se trouvent associés à des dérivés barbituriques porteurs de chaînes latérales saturées ou benzéniques (sommifène).

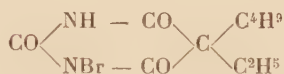
Les composés nouveaux préparés au cours de ce travail sont les suivants :

Dérivés bromés de l'acide diéthylbarbiturique (véronal) :

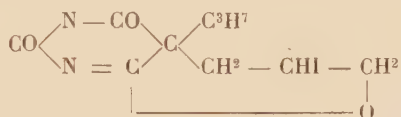


Point de fusion : 270°.

Dérivé bromé de l'acide éthylbutylbarbiturique (soné-
ryl) :

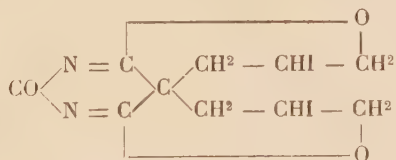
Point de fusion : 212° .

Lactone iodée de l'acide allylisopropylbarbiturique :



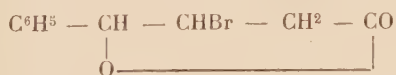
Point de fusion : 209°.

Lactone iodée de l'acide diallylbarbiturique :

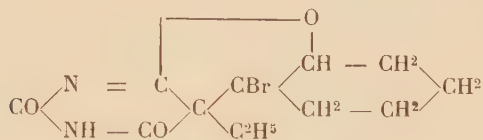


Point de fusion : 245°.

Lactone bromée de l'acide phénylisocrotonique

Point de fusion : 72° .

Lactone bromée de l'acide cyclohexényléthyl barbiturique



Point de fusion : 210°.

VU : *Le Président,*
J. BOUGAULT.

VU : *Le Doyen de la Faculté,*
PAUL GUÉRIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BOUGAULT. — *J. P. C.*, t. XVI, 7^e série (1917), p. 274. Les chloramines ou chloramides. *C. R.*, t. CXXXIX (1904), p. 866; *Annales physique et Chimie*, série 8 (1908), t. XIV. Action de l'acide hypoiodéux naissant sur les acides non saturées. Lactones iodées.
- BOUGAULT et GUILLOU. — *C. R.*, t. CXCH, n^o 12 (21 septembre 1931), p. 463.
- ESCOLAR. — Sur la structure du véronal. *Bulletin de la Société de chimie*, octobre 1930, p. 1636.
- FABRE. — *Journal de pharmacie et chimie* (1922), p. 241. Sur une réaction du véronal et des hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique.
- FISCHER et VON MERING. — Sur une nouvelle classe d'hypnotiques. *Therapie der gegenwart*, fasc. 3 (1903).
- FLEURY. — *J. P. C.* (1925), t. II, p. 465. Action des sels de mercure sur les véronals. Quelques applications analytiques.
- FOURNEAU. — Préparation des composés organiques, p. 300.
- ISNARD. — *J. P. C.*, t. XXIX, p. 272. Etude sur le Dial. Dial sodique.
- Liebig's annalen*, t. CCIV, p. 129.
- Prakt. chem.* (2), t. XXXV, pp. 449-456.
- TIFFENEAU. — Sur quelques nouveaux acides dialcoyl barbituriques dissymétriques. *Bulletin Société chimie*, 1923, t. XXXIII, p. 183; Sur un nouvel hypnotique l'acide N butyl-éthyl barbiturique. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, 1924, mars, p. 129.
- VANINO. — Preparative chemie. *Barbitusæure*, p. 230.
-

SORTI DES PRESSES DE
L'IMPRIMERIE BARNÉOUD
= A LAVAL (FRANCE) =

